International Journal of Advanced Engineering Research and Science (IJAERS)
Peer-Reviewed Journal
ISSN: 2349-6495(P) | 2456-1908(O)
Vol-10, Issue-5; May, 2023
Journal Home Page Available: https://ijaers.com/
Article DOI: https://dx.doi.org/10.22161/ijaers.105.9

Evaluation of the Efficacy and Safety of the Combined Use of Botulinum Toxin and Collagen Biostimulators in Aesthetic Treatment

Avaliação da Eficácia e Segurança do uso Combinado de Toxina Botulínica e Bioestimuladores de Colágeno no Tratamento Estético

Thauann Lima Silva Rufino[1*], Gabriel Tavares Do Vale[2]

[1]Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda-RJ
[2]Universidade do Estado de Minas Gerais, Passos-MG

Received: 14 Apr 2023,

Receive in revised form: 08 May 2023,

Accepted: 16 May 2023,

Available online: 26 May 2023

***Keywords*— BotulinumToxins, Type A, Durapatite, Polylactic Acid-Polyglycolic Acid Copolymer.**

***Palavras-chave*— Toxinas Botulínicas Tipo A, Durapatita, Copolímero de Ácido Poliláctico e Ácido Poliglicólico.**

***Abstract*— *In recent years, there has been a significant increase in demand for collagen biostimulators in aesthetic medicine. Collagen biostimulators are compounds that increase the production of collagen in the skin, improving the appearance and reducing the signs of aging. Botulinum toxin is one of the most popular and consumed aesthetic procedures worldwide, being widely used to reduce expression lines and facial wrinkles. The combination of filler with hyaluronic acid, botulinum toxin and collagen biostimulators has been frequently used in facial harmonization, providing more natural and lasting results. A possible hypothesis about the drug interaction between botulinum toxin and collagen biostimulators, when used in the same session, is that the combination of these treatments may interfere with each other's effectiveness. Thus, the objective of this bibliographical review was to evaluate the available studies on the drug interaction between botulinum toxin and collagen biostimulators when used in the same session. In this sense, it was observed that the combined use of botulinum toxin and collagen biostimulators requires caution and attention when choosing the application technique and the period of use of botulinum toxin in relation to collagen biostimulators. The interaction between the procedures due to their mechanisms of action and inflammatory stimuli is evident.*

***Resumo*— *Nos últimos anos, tem havido um aumento significativo na procura por bioestimuladores de colágeno na medicina estética. Os bioestimuladores de colágeno são compostos que aumentam a produção de colágeno na pele, melhorando a aparência e reduzindo os sinais de envelhecimento. A toxina botulínica é um dos procedimentos estéticos mais populares e consumidos em todo o mundo, sendo amplamente utilizado para reduzir as linhas de expressão e rugas faciais. A combinação de preenchimento com ácido hialurônico, toxina botulínica*

e bioestimuladores de colágeno tem sido utilizada frequentemente na harmonização facial, proporcionando resultados mais naturais e duradouros. Uma possível hipótese sobre a interação medicamentosa entre a toxina botulínica e os bioestimuladores de colágeno, quando utilizados na mesma sessão, é que a combinação desses tratamentos pode interferir na eficácia um do outro. Dessa maneira, o objetivo dessa revisão bibliográfica foi avaliar os estudos disponíveis sobre a interação medicamentosa entre a toxina botulínica e os bioestimuladores de colágeno quando utilizados na mesma sessão. Nesse sentido, foi observado que a utilização combinada de toxina botulínica e bioestimuladores de colágeno requer cautela e atenção na escolha da técnica de aplicação e no período dautilização da toxina botulínica em relação aos bioestimuladores de colágeno. Fica evidente a interação entre os procedimentos divido aos seus mecanismos de ação e os estímulos inflamatórios.

I. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem havido um aumento significativo na procura por bioestimuladores de colágeno na medicina estética. Os bioestimuladores de colágeno são compostos que estimulam a produção de colágeno na pele, melhorando a aparência e reduzindo os sinais de envelhecimento. Esses produtos têm sido utilizados em diversos procedimentos estéticos, como o preenchimento facial e a revitalização da pele, e têm demonstrado resultados satisfatórios. Além disso,os bioestimuladores de colágeno possuem um perfil de segurança favorável e são bem tolerados pelos pacientes. Esses fatores têm contribuído para a crescente demanda por esses produtos na prática clínica (CARRUTHERS, 2018).

A toxina botulínica é um dos procedimentos estéticos mais populares e consumidos em todo o mundo, sendo amplamente utilizado para reduzir as linhas de expressão e rugas faciais. Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, em 2019, a toxina botulínica foi o procedimento estético mais realizado no país, representando cerca de 39% de todos os procedimentos estéticos não cirúrgicos. Dados semelhantes também foram encontrados em outros países, como nos Estados Unidos, onde a toxina botulínica foi o procedimento estético mais popular em 2021, de acordo com a Sociedade Americana de Cirurgiões Plásticos (SDB, 2019).

A toxina botulínica é uma substância neurotóxica que é utilizada para suavizar as rugas faciais e reduzir os sinais de envelhecimento. Ela age bloqueando os sinais nervosos que controlam a contração muscular, resultando em uma redução temporária na atividade muscular. A toxina botulínica (TB) tem sido utilizada com sucesso em diversos procedimentos estéticos, como o tratamento das linhas de expressão na testa, ao redor dos olhos e boca, bem como na redução da hipertrofia do músculo masseter. Esses procedimentos são relativamente simples e não invasivos, com pouco ou nenhum tempo de recuperação, o que os torna populares entre os pacientes. Além disso, os efeitos da toxina botulínica são temporários, o que significa que os pacientes precisam de tratamentos de manutenção regulares para manter os resultados. Esses fatores têm contribuído para o aumento da popularidade da toxina botulínica na prática clínica (MATARASSO, 2019).

A harmonização facial é uma abordagem estética que visa melhorar a aparência facial geral de um indivíduo, levando em consideração a proporção, simetria e equilíbrio facial. Nos últimos anos, se tornou uma tendência crescente na combinação de diferentes procedimentos estéticos para alcançar uma harmonização facial completa. A combinação de preenchimento com ácido hialurônico, toxina botulínica e bioestimuladores de colágeno tem sido utilizada frequentemente na harmonização facial, proporcionando resultados mais naturais e duradouros. Esses procedimentos podem ser utilizados para corrigir assimetrias faciais, realçar a projeção do queixo e mandíbula, suavizar as linhas de expressão e melhorar a aparência da pele (STOCCHERO,2020).

De acordo com as informações fornecidas por Goh et al. (2021), a combinação de procedimentos estéticos pode ser realizada em uma única sessão, o que pode reduzir o tempo e o custo do tratamento. No entanto, é importante que os profissionais que realizam esses procedimentos tenham conhecimento e habilidade adequados para garantir resultados satisfatórios e seguros (GOH et al., 2021).

Uma possível hipótese sobre a interação medicamentosa entre a toxina botulínica e os bioestimuladores de colágeno quando utilizados na mesma sessão é que a combinação desses tratamentos pode interferir na eficácia um do outro. Embora não haja muitos

estudos sobre a interação entre esses tratamentos, é importante considerar que a toxina botulínica e os bioestimuladores de colágeno têm diferentes modos de ação e podem afetar o metabolismo da pele de maneiras diferentes. O uso de bioestimuladores de colágeno pode levar a um aumento na produção de colágeno e elastina, enquanto a toxina botulínica atua bloqueando a liberação de acetilcolina, impedindo a contração muscular. Portanto, a interação entre esses tratamentos pode afetar negativamente a eficácia de ambos. Mais estudos são necessários para entender melhor a interação entre a toxina botulínica e os bioestimuladores de colágeno, e é importante que os profissionais de saúde que realizam esses tratamentos considerem cuidadosamente a possibilidade de interação medicamentosa ao planejar o tratamento de seus pacientes (EL-DOMYATI et al. 2018)

O objetivo dessa revisão bibliográfica é avaliar os estudos disponíveis sobre a interação medicamentosa entre a toxina botulínica e os bioestimuladores de colágeno quando utilizados na mesma sessão. A revisão buscará identificar a natureza dessa interação, seus possíveis efeitos sobre a eficácia e segurança dos tratamentos, bem como as estratégias que podem ser adotadas para minimizar os riscos associados. A revisão bibliográfica proposta poderá contribuir para uma melhor compreensão da interação entre a toxina botulínica e os bioestimuladores de colágeno, fornecendo informações úteis para os profissionais de saúde que realizam esses tratamentos.

II. METODOLOGIA

Para a elaboração deste trabalho, foi realizada uma análise minuciosa de diversos materiais, incluindo artigos, monografias, dissertações, teses, livros, sites e revistas, tanto nacionais quanto internacionais. Os materiais foram selecionados de acordo com a relevância para a temática em questão e obtidos por meio dos bancos de dados Google Acadêmico e LILACS, disponíveis através do Google Books.

Para esta revisão de literatura, foram utilizados 14 artigos.

Critérios de inclusão:

- Estudos publicados em periódicos revisados por pares, em inglês, espanhol ou português.
- Estudos que avaliam a eficácia e/ou segurança do uso combinado de toxina botulínica e bioestimuladores de colágeno no tratamento estético.
- Estudos que avaliam os resultados do tratamento em pacientes adultos (com 18 anos ou mais) que procuraram tratamentos estéticos com essa combinação de produtos.
- Estudos que incluem medidas objetivas de eficácia e/ou segurança, como avaliações clínicas, fotografias antes e depois do tratamento, questionários de satisfação do paciente, exames laboratoriais e histológicos.
- Estudos publicados nos últimos 10 anos.

Critérios de exclusão:

- Estudos que avaliam o uso isolado de toxina botulínica ou bioestimuladores de colágeno em tratamentos não estético.
- Estudos que avaliam o uso de outras substâncias combinadas com toxina botulínica ou bioestimuladores de colágeno.
- Estudos que avaliam o uso dessas substâncias em outras indicações que não sejam o tratamento estético.
- Estudos que incluem pacientes com doenças sistêmicas ou outras condições que possam afetar a segurança e eficácia do tratamento.
- Estudos publicados em idiomas diferentes do inglês, espanhol ou português

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao longo das buscas, foram encontrados 37 artigos, porém alguns apresentavam abordagens que não se associavam com o objetivo do presente estudo. Nesse sentido, as discussões a seguir foram baseadas na análise minuciosa de 14 trabalhos de pesquisadores que apresentam grande conhecimento na área de toxina botulínica e bioestimuladores.

1.1. Toxina botulínica

A toxina botulínica é uma das substâncias mais estudadas e utilizadas na medicina atualmente, mas a sua descoberta ocorreu há mais de dois séculos. Em 1817, o médico alemão Justinus Kerner descreveu pela primeira vez a doença do botulismo, causada pela ingestão de alimentos contaminados pela bactéria Clostridium botulinum. Na década de 1920, o pesquisador americano Edward Schantz conseguiu isolar a toxina botulínica e, na década de 1950, ela foi utilizada pela primeira vez com fins terapêuticos para o tratamento de distonias musculares. A sua aplicação em procedimentos estéticos iniciou na década de 1980, quando o oftalmologista canadense Jean Carruthers notou a melhora da aparência das rugas periorbiculares em pacientes tratados com toxina botulínica para blefaroespasmo. Desde então, a toxina botulínica tem sido amplamente utilizada em procedimentos estéticos em todo o mundo, com grande

sucesso e segurança. A história da toxina botulínica é um exemplo de como uma substância tóxica pode ser utilizada para fins terapêuticos e estéticos, desde que seja devidamente compreendida e manuseada por profissionais capacitados (HAN, 2020).

A toxina botulínica é uma proteína neurotóxica produzida pela bactéria Clostridium botulinum. A sua ação se dá pela inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, impedindo a contração muscular e, consequentemente, diminuindo a atividade motora (Figura 1). A toxina botulínica é administrada por meio de injeções intramusculares ou subcutâneas, e é utilizada em diversas áreas da medicina, como tratamento de distonias, espasmos musculares, hiperidrose, enxaqueca e também em procedimentos estéticos para tratamento de rugas faciais. Existem sete tipos de toxina botulínica identificados, sendo os tipos A e B os mais utilizados em tratamentos clínicos e estéticos (GUPTA, 2022).

O mecanismo de ação da toxina botulínica se dá pela sua capacidade de inibir a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, impedindo a contração muscular. Para que a acetilcolina seja liberada, ocorre a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica, processo mediado por proteínas SNARE (do inglês soluble NSF attachmentprotein receptor). Dentre essas proteínas, a SNAP-25 (do inglês synaptosomal-associatedproteinof 25 kDa) é um alvo específico da toxina botulínica tipo A, sendo fundamental para a fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré-sináptica e, consequentemente, para a liberação de acetilcolina. A toxina botulínica se liga à SNAP-25 e promove a sua clivagem, impedindo a sua interação com outras proteínas SNARE e, assim, inibindo a liberação de acetilcolina. Entender o mecanismo de ação da toxina botulínica é fundamental para a sua aplicação clínica, bem como para o desenvolvimento de novas terapias baseadas em neurotoxinas (RODRIGUES-SIMÕES, 2020).
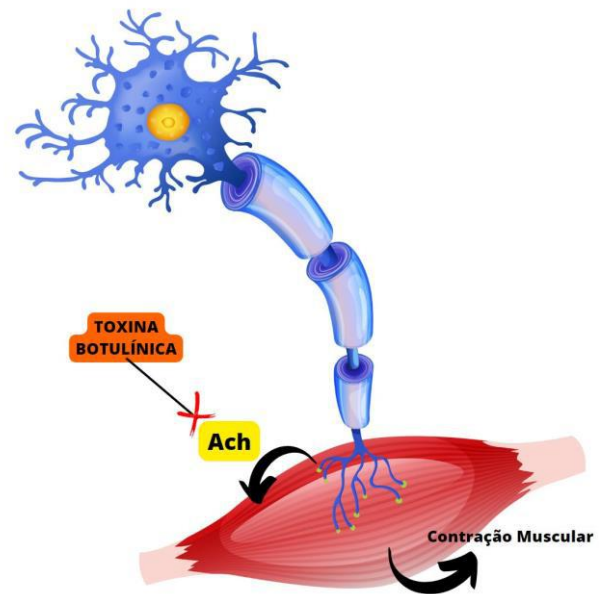
Fig.1: Ilustração do mecanismo de ação da toxina botulínica: A toxina botulínica age inibindo a liberação de acetilcolina de neurônios colinérgicos da junção neuromuscular, resultando na diminuição da contração muscular. Ach: Acetilcolina.

1.2. Bioestimuladores de colágeno

Os bioestimuladores de colágeno são uma classe de substâncias utilizadas em procedimentos estéticos para aumentar a produção de colágeno pelo organismo, melhorando a qualidade da pele e reduzindo os sinais do envelhecimento. Existem diferentes tipos de bioestimuladores de colágeno disponíveis no mercado, sendo os mais utilizados o ácido poli-L-lático (PLLA), o hidroxiapatita de cálcio e o ácido hialurônico reticulado. O ácido poli-L-lático é um polímero sintético que, quando injetado na pele, estimula a produção de colágeno ao longo do tempo, resultando em um efeito de lifting e preenchimento. Já a hidroxiapatita de cálcio (HA) é uma substância mineral que também estimula a produção de colágeno, além de ter propriedades voluminadoras. O ácido hialurônico reticulado, por sua vez, é uma forma modificada do ácido hialurônico, que também estimula a produção de colágeno, além de preencher e hidratar a pele (GOLD, 2010).

O ácido poli-L-lático é um bioestimulador de colágeno que age de forma gradual no tecido subcutâneo, promovendo a produção de colágeno pelos fibroblastos (Figura 2). O mecanismo de ação do ácido poli-L-lático é baseado na sua capacidade de estimular a reação inflamatória localizada, que desencadeia a proliferação de fibroblastos e a produção de novas fibras de colágeno. O resultado é uma melhora na aparência da pele, com um

efeito de lifting e preenchimento natural. O tratamento com ácido poli-L-lático é realizado em sessões, geralmente com intervalo de quatro a seis semanas, para garantir um efeito progressivo e duradouro. Apesar de ser considerado seguro e eficaz, o uso do ácido poli-L-lático pode apresentar alguns efeitos colaterais, como dor, vermelhidão, edema e hematomas no local da aplicação (LEWIS, 2014).

A hidroxiapatita de cálcio é um bioestimulador de colágeno utilizado na estética para tratar a flacidez e a perda de volume facial. A sua ação farmacológica baseia-se na sua capacidade de estimular a produção de colágeno pelos fibroblastos, promovendo uma melhora na qualidade e na firmeza da pele. A hidroxiapatita de cálcio é composta por partículas esféricas de tamanho uniforme, que são suspensas em uma solução aquosa. Quando injetadas no tecido subcutâneo, essas partículas estimulam a produção de colágeno tipo I e III pelos fibroblastos (Figura 2). A hidroxiapatita de cálcio também é capaz de estimular a neocolagênese, que é a formação de novas fibras de colágeno. A hidroxiapatita de cálcio é um produto biocompatível e reabsorvível, o que significa que é bem tolerado pelo organismo e não causa reações alérgicas. Os efeitos adversos mais comuns associados ao uso da hidroxiapatita de cálcio são dor, edema, eritema e hematomas no local da aplicação. Esses efeitos geralmente desaparecem em alguns dias (DEGANELLO, 2016).

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo natural que está presente no corpo humano, sendo um dos principais componentes da matriz extracelular. Na estética, além da utilização como volumizador é amplamente utilizado como um bioestimulador de colágeno para melhorar a aparência da pele envelhecida e diminuir a flacidez cutânea. O AH atua estimulando a produção de colágeno pelos fibroblastos, resultando em uma pele mais firme e elástica (Figura 2). Estudos sugerem que o AH pode modular a expressão de genes envolvidos na síntese de colágeno tipo I e III, bem como na degradação de matriz extracelular, o que pode contribuir para seus efeitos bioestimulantes sobre a pele (SUNDARAM, 2015).
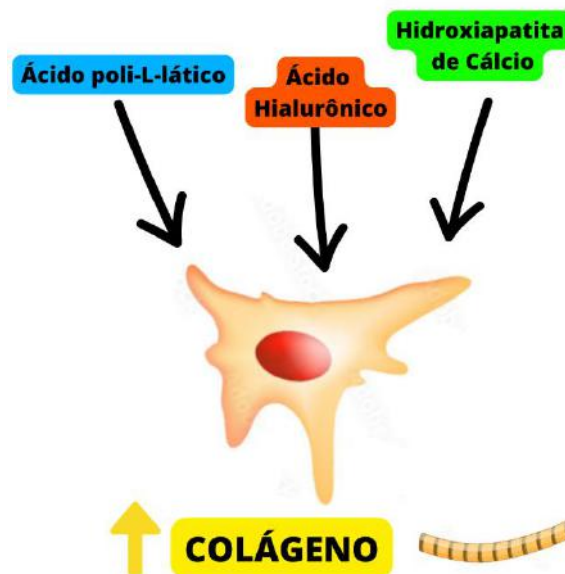
Fig.2: Esquema ilustrativo da ação dos biestimuladores. Os biestimuladores do tipo Ácido poli-L-lático, Ácido hialurônico e Hidroxiapatita de cálcio agem aumentando a síntese de colágeno, promovida pelos fibroblastos.

1.3. Interação toxina botulínica x bioestimuladores de colágeno

A toxina botulínica é comumente aplicada na musculatura facial para tratar rugas dinâmicas e flacidez cutânea. É importante destacar que a toxina botulínica deve ser aplicada somente na musculatura alvo, evitando a aplicação em outros tecidos adjacentes. A técnica de aplicação deve ser realizada com precisão e habilidade, de modo a evitar efeitos indesejados e garantir a segurança do paciente. Após a aplicação da toxina botulínica, é recomendado que o paciente evite exercícios físicos vigorosos e manipulação excessiva da região tratada, a fim de evitar a disseminação do produto para outros tecidos. Também é importante orientar o paciente sobre possíveis efeitos colaterais, tais como dor, hematoma, edema e assimetria, e fornecer cuidados pós-procedimento adequados para minimizar o desconforto e garantir uma recuperação mais rápida e eficiente (HEXSEL, 2024).

Os bioestimuladores de colágeno podem ser aplicados em diferentes camadas da pele, incluindo o subcutâneo, o sistema músculo-aponeurótico superficial (SMAS) e a musculatura. O uso do bioestimulador de colágeno no subcutâneo tem como objetivo melhorar a sustentação e hidratação da pele, além de reduzir a flacidez e as rugas. Já a aplicação no SMAS tem como objetivo melhorar a aparência da face e pescoço, além de reduzir a flacidez e a formação de rugas. A aplicação na musculatura tem sido utilizada para melhorar a aparência das mãos, dos braços e das pernas, além de ser efetiva na

melhoria da celulite e da flacidez muscular (DE ALMEIDA, 2018).

A aplicação de bioestimuladores de colágeno na musculatura é uma técnica utilizada para melhorar a flacidez e o contorno facial, especialmente na região do terço inferior. Estudos mostram que o ácido poli-L-lático e a hidroxiapatita de cálcio podem ser aplicados na musculatura com bons resultados. O ácido poli-L-lático estimula a produção de colágeno na área tratada, melhorando a aparência da pele. Já a hidroxiapatita de cálcio age como um preenchedor, ajudando a restaurar o volume perdido (DE VASCONCELOS, 2019).

Os bioestimuladores de colágeno são conhecidos por sua capacidade de estimular a produção de colágeno na pele, porém, esse processo não é isento de efeitos adversos. A aplicação de bioestimuladores de colágeno pode causar uma reação inflamatória local, que é uma parte essencial do processo de cicatrização e regeneração dos tecidos. No entanto, essa inflamação pode ser exagerada em alguns casos, levando a edema, vermelhidão, dor e até mesmo formação de nódulos. Estudos mostram que o processo inflamatório desencadeado pelos bioestimuladores de colágeno é complexo, envolvendo uma série de mediadores inflamatórios, como interleucinas, fatores de crescimento e células imunológicas (KANG et al., 2018; FISCHER et al., 2021).

A inflamação local é outro fator que pode reduzir os efeitos da toxina botulínica na estética facial. Isso porque a inflamação pode levar à ativação de células do sistema imune, como macrófagos e linfócitos, que podem remover a toxina botulínica do local de aplicação. Além disso, a inflamação também pode levar a um aumento da contração muscular, o que pode comprometer o resultado estético desejado. Por isso, é recomendado que o paciente evite procedimentos invasivos ou manipulação excessiva da região tratada após a aplicação da toxina botulínica (DE BOULLE, 2015).

A utilização simultânea de toxina botulínica e bioestimuladores de colágeno tem sido uma prática comum na medicina estética. Entretanto, a inflamação gerada pelos bioestimuladores de colágeno pode interferir na eficácia da toxina botulínica, reduzindo seus efeitos estéticos (Figura 3). Um estudo de revisão bibliográfica realizado por Bitar et al. (2021) abordou a interferência da inflamação na eficácia da toxina botulínica em procedimentos estéticos. Segundo os autores, a inflamação pode interferir na ação da toxina botulínica ao reduzir a sua absorção, além de aumentar a atividade muscular, reduzindo os efeitos da toxina. Outro estudo realizado por Hong et al. (2019) também apontou que a inflamação causada pelos bioestimuladores de colágeno pode interferir na ação da toxina botulínica, diminuindo sua eficácia (BITAR et al., 2021).

Alguns estudos sugerem que a utilização simultânea de toxina botulínica e bioestimuladores de colágeno pode interferir nos efeitos estéticos desejados, devido à inflamação gerada pelos bioestimuladores. A inflamação pode resultar na degradação precoce da toxina botulínica e, consequentemente, em uma redução da duração do efeito desejado. Um estudo in vitro realizado por Revenaugh et al. (2020) demonstrou que a combinação de toxina botulínica e hidroxiapatita de cálcio, um bioestimulador de colágeno, resultou em uma diminuição na eficácia da toxina botulínica, quando comparada à aplicação da toxina botulínica sozinha. O estudo também mostrou que a degradação da toxina botulínica foi maior na presença de hidroxiapatita de cálcio, sugerindo que a inflamação gerada pelo bioestimulador pode interferir na eficácia da toxina botulínica (REVENAUGH et al., 2020).

Porém, existem evidências de que a interferência nos efeitos estéticos da toxina botulínica quando utilizada simultaneamente com bioestimuladores de colágeno pode ser mitigada por meio da escolha cuidadosa da técnica de aplicação e do intervalo de aplicação entre os dois procedimentos. Um estudo clínico randomizado conduzido por Wollina et al. (2019) avaliou a eficácia da combinação de toxina botulínica e ácido poli-L-lático, outro bioestimulador de colágeno, e observou que a combinação resultou em um efeito estético satisfatório e duradouro quando aplicados em áreas diferentes. Os autores destacaram a importância da seleção adequada do bioestimulador e da técnica de aplicação, visando minimizar a inflamação e maximizar os efeitos desejados (WOLLINA et al., 2019).
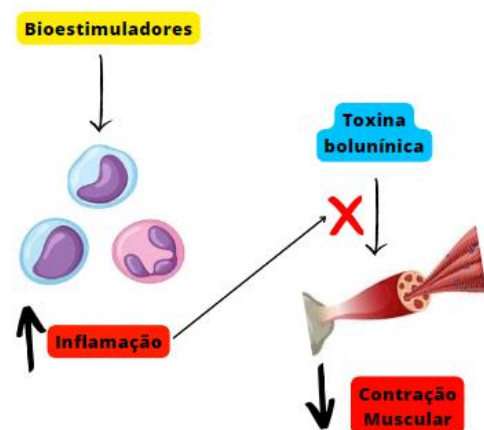
Fig.3: Efeitos dos bioestimuladores na inibição da contração muscular induzida pela toxina botulínica. Os bioestimuladores promovem um processo inflamatório que é capaz de reduzir os efeitos inibitórios da contração muscular induzidos pela toxina botulínica.

IV. CONCLUSÃO

Em conclusão, a utilização combinada de toxina botulínica e bioestimuladores de colágeno requer cautela e atenção na escolha da técnica de aplicação e no período dautilização da toxina botulínica em relação aos bioestimuladores de colágeno. Fica evidente a interação entre os procedimentos divido aos seus mecanismos de ação e os estímulos inflamatórios.Dessa maneira, é importante que os profissionais responsáveis por esses procedimentos estejam cientes dos riscos e benefícios envolvidos nessa combinação, a fim de garantir um tratamento seguro e eficaz para seus pacientes e minimizar possíveis interferências nos resultados estéticos desejados da toxina botulínica. A avaliação cuidadosa desses fatores é fundamental para alcançar resultados satisfatórios e evitar quaisquer efeitos colaterais indesejados.

REFERÊNCIAS

[1] CARRUTHERS, A. et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Calcium Hydroxylapatite Filler With Integral Lidocaine for NasolabialFolds. **DermatologicSurgery**, v. 44, n. 6, p. 826-835, 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/10.1097/DSS.0000000000001405. Acesso em: 07 abr. 2023.

[2] DE ALMEIDA, Aline Siqueira; SOARES, Marcelo Sampaio; ROSA, Ana Luiza Costa. Bioestimuladores de colágeno. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 93, n. 4, p. 521-525, 2018.

[3] De Boulle, K., &Heydenrych, I. (2015). Patientfactorsinfluencingdermalfillercomplications: prevention, assessment, andtreatment.**Clinical, cosmeticandinvestigationaldermatology**, 8, 205-214. https://doi.org/10.2147/CCID.S64222.

[4] DEGANELLO, Alberto et al. Calciumhydroxylapatite: a review ofpropertiesand use in esthetic medicine. **AestheticPlasticSurgery**, v. 40, n. 2, p. 307-316, 2016.

[5] DE VASCONCELOS, Rafael Gomes et al. Uso da hidroxiapatita de cálcio na musculatura facial. **Revista brasileira de cirurgia plástica**, v. 34, n. 2, p. 243-250, 2019.

[6] EL-DOMYATI, M. et al. Multiple microneedling sessions for minimally invasive facial rejuvenation: anobjective assessment. **International Journal of Dermatology**, v. 57, n. 10, p. 1164-1171, 2018. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijd.14109. Acesso em: 07 abr. 2023.

[7] Fischer, T. C., Wollina, U., & Goldman, A. (2021). Currentstate of knowledge of poly-L-lacticacid for facial and nonfacial volumization. **DermatologicSurgery**, 47(7), 902-910. doi: 10.1097/DSS.0000000000002791

[8] GOH, C. L. et al. A systematic approach to facial harmonization with injectables. **JournalofCosmeticand Laser Therapy**, v. 23, n. 4, p. 227-234, 2021. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14764172.2020.1845611. Acesso em: 07 abr. 2023.

[9] GOLD, Michael H.; BASS, Lawrence S.; BULAN, Edward J. **Injectable fillers: principles and practice**. John Wiley& Sons,v. 1, n. 3, p. 132-188, 2010.

[10] GUPTA, Deepti; LOHIA, Seemal R. Botulinumtoxin. In: StatPearls. **Stat Pearls Publishing**, 2022. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/. Acesso em: 7 abr. 2023.

[11] HAN, Xianlin et al. Historical review: from the first botulinumtoxinstudiest othe present day. **Journal of Neurology**, vol. 267, no. 8, p. 2235-2243, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00415-020-09923-3. Acesso em: 7 abr. 2023.

[12] Hexsel, D., &Dal'Forno, T. (2014). Safetyofbotulinumtoxintype A in aestheticapplications. **Expert opinionondrugsafety**, 13(12), 1643-1651. https://doi.org/10.1517/14740338.2014.964767.

[13] Kang, H. Y., Kim, S. Y., & Kim, J. Y. (2018). Inflammatory response afterinjectionofpolycaprolactone-baseddermalfiller: a case report. **JournalofCosmeticand Laser Therapy**, 20(4), 245-248. doi: 10.1080/14764172.2017.1419148

[14] LEWIS, Mark B.; HALSEY, Joel. Poly-l-lacticacid: a uniquedermalfiller for restoring facial volume andimprovingthecontouroftheaging face. **Journalofdrugs in dermatology**: JDD, v. 13, n. 8, p. 909-914, 2014.

[15] MATARASSO, A. et al. Global Aesthetics Consensus: Avoidanceand Management ofComplicationsFromInjectableFillers – Five Perspectives. **PlasticandReconstructiveSurgery**, v. 144, n. 4S, p. 10S-20S, 2019. Disponível em: https://journals.lww.com/plasreconsurg/fulltext/2019/10001/Global_Aesthetics_Consensus___Avoidance_and.2.aspx. Acesso em: 07 abr. 2023.

[16] Revenaugh, P. C., Crosby, M. A., Harrop, R. S., &Mahajan, S. S. (2020). The effectofcalciumhydroxyapatiteandbotulinumtoxinco-administrationon in vitro toxinpotency. **Journalofcosmeticdermatology**, 19(1), 230-234.

[17] RODRIGUES-SIMÕES, Suelen et al. SNAP-25 as a target ofbotulinumneurotoxin: mechanismsofneuroexocytosisand SNARE topology. **BiologyoftheCell**, vol. 112, no. 3, p. 77-88, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1111/boc.201900055. Acesso em: 7 abr. 2023.

[18] SDB - Sociedade Brasileira de Dermatologia. Pesquisa de Demanda por Procedimentos Dermatológicos em 2019. Disponível em: https://www.sbd.org.br/media/upload/indicadores/ebook-estatisticas-da-cirurgia-dermatologica-e-da-cosmiatria-2019.pdf. Acesso em: 07 abr. 2023.

[19] STOCCHERO, G. et al. Personalizedhyaluronicacid-basedfillertreatment for facial harmonization. **JournalofCosmeticDermatology**, v. 19, n. 2, p. 430-437, 2020. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.12992. Acesso em: 07 abr. 2023.

[20] Sundaram, H., Mackiewicz, N., & Burton, E. (2015). Pivotal role ofhyaluronicacidfillers in therejuvenationoftheaging face. **Dermatologyresearchandpractice**, 2015, 1-11. https://doi.org/10.1155/2015/Article ID 853916.

[21] Wollina, U., Tirant, M., & Lotti, T. (2019). Botulinumtoxin A combinedwithpoly-l-lacticacid for facial rejuvenation: a randomizedcontrolledtrial. **Journalofcosmeticdermatology**, 18(2), 370-376.